FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

517

ANNÉE 1970 — **THÈSE** — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean, Jacques, Pierre, Albert CHAPT

Né le 29 Avril 1943 à Melun (77)

Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES OBSERVÉES CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET SOUMIS A UN TRAITEMENT PROLONGÉ PAR LE CHLORAMPHENICOL. RESPONSABILITÉ DU CHLORAMPHENICOL. RESPONSABILITÉ DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE.

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean, Jacques, Pierre, Albert CHAPT

Né le 29 avril 1943 à Melun (77)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES OBSERVEES CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET SOUMIS A UN TRAITEMENT PROLONGE PAR LE CHLORAMPHENICOL.

RESPONSABILITE DU CHLORAMPHENICOL.

RESPONSABILITE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

-:-

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

En témoignage de ma grande
affection

A ma Famille

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0077

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

A Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET

Pour la compréhension qu'il a bien voulu nous accorder

A Monsieur le Docteur HERMIER

Chef de service de l'Hôpital Renée Sabran de Giens (Var)

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et conseillé en permanence dans sa réalisation

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude

A Monsieur le Docteur CHEVALLIER

Chef du Service de l'Hôpital d'Hyères

En reconnaissance de son enseignement

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES OBSERVEES CHEZ DES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ET SOUMIS A UN TRAITEMENT PROLONGE PAR LE CHLORAMPHENICOL.

RESPONSABILITE DU CHLORAMPHENICOL. RESPONSABILITE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE

-:-

INTRODUCTION

Depuis quelques années ont été constatées au Centre Renée Sabran de Giens, des manifestations ophtalmologiques survenant chez des enfants atteints de "Mucoviscidose" et soumis à un traitement prolongé par le Chloramphénicol. La grande fréquence de ces anomalies, et pour certaines d'entre elles leur gravité, nous ont inquiété et nous avons recherché si des constatations analogues avaient déjà été faites. En effet, depuis 1950, un certain nombre de publications en grande majorité anglo-saxonnes, font état d'accidents oculaires imputables au Chloramphénicol : il s'agit de "Névrite Optique".

Les travaux de Laski, de Prevatt et Hunt, de Walker, de Wilson, de Harold et Harris et de bien d'autres auteurs concernent des adultes atteints d'affections diverses ayant nécessité une antibiothérapie au long cours par le Chloramphénicol. Ils ont permis de définir la "Névrite Optique du Chloramphénicol" que l'on peut considérer maintenant comme un fait bien acquis. D'autres auteurs (Bruce, Denning, Spalter, Lietman, Di Sant Agnese, Wong, Cocke, Chang, Keith, Huang) ont rapporté une vingtaine d'observations d'accidents du même type concernant des enfants atteints de mucoviscidose. La responsabilité du chloramphénicol n'est mise en doute dans aucun des travaux consultés lorsque le tableau est celui de la névrite optique ou de l'atrophie optique, mais le diagnostic de

névrite optique pose un problème particulier lorsqu'il s'agit d'enfants et de mucoviscidose. En effet, si chez l'adulte la névrite optique due au chloramphénicol avec son cortège de signes subjectifs, cliniques et campimétriques, peut ne pas poser de difficulté diagnostique lorsqu'il s'agit de névrite patente, chez le jeune enfant, bien au contraire, les difficultés rencontrées à l'interprétation du fond d'oeil, l'absence de détermination sûre de l'acuité visuelle et l'impossibilité presque constante d'examen campimétrique rendent difficile l'affirmation du diagnostic. D'autre part, les complications oculaires et plus spécialement les altérations du fond d'oeil - d'une fréquence diversement appréciée par les auteurs - au cours de toute insuffisance respiratoire chronique telle que l'on peut la rencontrer dans la "mucoviscidose" peuvent revêtir des aspects que l'on rencontre également au cours des névrites optiques dues au chloramphénicol. Il est alors bien difficile au seul examen du fond d'oeil de différencier la responsabilité du chloramphénicol de celle de l'insuffisance respiratoire chronique dans les anomalies constatées.

Notre étude concerne une centaine d'enfants atteints de mucoviscidose ; un certain nombre d'entre eux présente des anomalies ophtalmologiques. Nous discutons la responsabilité du chloramphénicol et celle de l'insuffisance respiratoire chronique dans la survenue de ces anomalies.

I - LA NEVRITE OPTIQUE DU CHLORAMPHENICOL.

A - Rappel séméiologique :

Qu'est-ce qui permet à l'ophtalmologiste de parler de "Névrite Optique" ?

Sous le nom de Névrite Optique, on désigne non seulement les affections inflammatoires du nerf optique mais aussi les altérations d'origine toxique ou dégénérative.

On peut schématiquement décrire deux formes de névrite optique :

1°/ Les névrites oedémateuses ou papillites, se traduisant par :

- baisse de l'acuité visuelle
- brouillard devant les yeux
- photopsie

le tout variant suivant le siège de la lésion axiale ou para-axiale.

A l'examen : acuité plus ou moins atteinte suivant que la lésion a épargné ou non le faisceau maculaire. Deux examens confirment le diagnostic :

a) le champ visuel, souvent difficile chez l'enfant, qui va montrer :

. un syndrome de tache de Mariotte oedémateuse en rapport avec l'oedème de la papille : tache élargie, à pentes douces, avec troubles des sommations ;

. des déficits fasciculaires signant l'atteinte propre de la fibre optique

- soit scotomes centraux,
- soit déficit centré sur la tache aveugle : juxtacoecal, arciforme, en quadrant, etc...

b) le fond d'oeil montre un oedéme papillaire : papille élargie à bords flous, veines dilatées, sinueuses, hémorragies qui s'étalent sur la papille et la région péri-papillaire.

2°/ Névrites optiques non oedémateuses

a) qui se caractérisent par :

- baisse de l'acuité visuelle plus ou moins importante selon le siège axial ou non de la lésion,
- du champ visuel : déficit fasciculaire dans les névrites segmentaires ou scotome central en cas de névrite rétro-bullaire.

b) qui contrairement à la forme précédente et du moins au début, ne présentent aucune lésion ophtalmoscopique visible.

c) Dans leur groupe, il faut signaler la fréquence des névrites axiales ou névrites rétro- bullaires, le faisceau maculaire étant plus fragile à l'élément toxique dégénératif, ou inflammatoire.

Ces névrites peuvent être :

- uni ou bilatérales
- aiguës ou chroniques.

De toute façon, ces deux formes

- ont la même signification : elles traduisent

l'atteinte du nerf optique par un des trois processus cités plus haut,

- peuvent évoluer - vers la régression, - vers la pâleur papillaire traduisant l'atrophie optique
  - . post-oedémateuse à bords flous dans le premier cas,
  - . primitive à bords nets dans le second.

B - La névrite optique du chloramphénicol d'après les données de la littérature.

Sans nous substituer aux chapitres déjà écrits à ce propos par de nombreux auteurs, nous rappelons à la lumière des travaux anglo-saxons et des français L'Hirondel, Voisin et Auvert, Fellouse, les traits essentiels de la névrite optique du chloramphénicol.

1°/ Condition de survenue.

La longue durée du traitement est un facteur propre, constant dans toutes les observations consultées. Le délai d'apparition des troubles oculaires après le début du traitement est de un mois et demi (Lasky, Pincus, Katlan) à deux ans (Lietman). Harris rapporte dans une observation un délai de trois jours.

La durée moyenne est d'environ 5 mois.

Les doses totales d'antibiotiques administrées sont en général importantes et comprises entre 80 g (Lietman, Huang) à 3.600 g (Prevatt) en une ou plusieurs cures étalées sur plusieurs mois ou années. Les doses moyennes se situent entre 120 g et 250 g. Il semble que la névrite puisse apparaître pour des doses moindres surtout chez l'enfant (Lietman, Fellouse).

2°/ Sujets atteints.

La névrite optique atteint l'adulte et l'enfant. La grande majorité des cas rapportés concerne des enfants atteints de mucoviscidose (21 cas) (Keith, Lietman, Cocke, Huang, Chang).

3°/ Séméiologie.

a) Les signes de début :

- les symptômes sont variables suivant l'âge du malade et consistent en une baisse de l'acuité visuelle le plus souvent brutale et massive, parfois cependant progressive. L'adulte se plaint de vision brouillée des objets ; chez le jeune enfant, ce sont les troubles du comportement qui attirent l'attention de l'entourage : l'enfant devient malhabile dans ses jeux, recherche ses jouets quand ils lui échappent, la lecture est difficile ; l'écriture ne suit plus les lignes du cahier.

Exceptionnellement ont été constatés : une xanthopie (Gewin), une photopsie (Chang), une amaurose brutale (Prevatt et Hunt, Huang), un strabisme divergent (Keith), un nystagmus.

- l'examen ophtalmoscopique est souvent normal au début de l'apparition des troubles.

b) A la période d'état :

- l'acuité visuelle est diminuée de façon variable et touche les deux yeux ;

- le fond d'oeil présente des aspects différents :

. il peut être tout à fait normal : il existe un décalage entre la date d'apparition des signes fonctionnels et l'atrophie optique marquée par la décoloration papillaire (4 cas :

observations de Prevatt et Hunt, Wilson, Huang, Chang) ;

- les papilles peuvent être décolorées, de pâleur d'importance variable, aspect atrophique à bords nets : cet aspect correspond à celui d'une névrite optique rétro-bulbaire (Fellouse, L'Hirondel, Keith) ;
- dans d'autres cas, il peut exister un aspect de "papillite" : oedème papillaire net ou congestion, hyperémie (7 observations) associée à une dilatation veineuse, veines tortueuses, hémorragies en flammèche ou punctiformes péripapillaires ou périphériques (24 observations).

- Le champ visuel, lorsque l'âge le permet, se révèle :

- normal dans quelques publications (Harris, Huang, Prevatt),
- anormal montrant un scotome central ou paracentral bilatéral (21 observations sur 34 consultées). Parfois, on relève un rétrécissement du champ visuel périphérique.

- Très rarement, à cette névrite optique s'associent des manifestations périphériques à type de crampes, de paresthésies des extrémités, d'abolition des réflexes ostéo-tendineux rotuliens (Wilson, Gewin et Friou, Wallenstein et Snyder).

4°/ Lésions histologiques.

Les études anatomopathologiques réalisées dans deux cas (Wong) montrent que les lésions sont limitées à la neuro-rétine et aux nerfs optiques. (L'électrorétinogramme normal reflète d'ailleurs le respect des couches les plus externes de la rétine). Les lésions consistent en une destruction des cellules ganglionnaires de la rétine sans anomalie des autres couches cellulaires et

en une démyélinisation des nerfs optiques. Il n'est cependant pas possible de préciser si les lésions des cellules ganglionnaires et des fibres succèdent les unes aux autres (et dans quel ordre) ou si elles sont simultanées.

5°/ Evolution.

Elle est favorable si la médication est arrêtée à temps : en quelques semaines ou en un à deux mois, les signes ophtalmoscopiques régressent tandis que l'acuité visuelle s'améliore (24 observations chez lesquelles l'évolution est favorable parmi 32 cas consultés).

La guérison peut être complétée après l'arrêt du traitement associé ou non à une vitaminothérapie (16 cas).
Une reprise ultérieure du chloramphénicol peut ou non être suivie de nouvelles manifestations oculaires (Wilson, Huang, Lietman).

L'amélioration est susceptible dans de rares observations (Huang) de se manifester malgré la persistance du traitement avec l'adjonction de vitamines du groupe BI à forte dose.

La reprise du traitement peut aboutir à une optique définitive (trois cas : Lietman, Keith, L'Hirondel).

6°/ Nature des accidents.

Elle reste imprécise, faisant discuter une carence vitaminique liée à l'antibiothérapie, une action neurotoxique directe, une atteinte toxique sanguine entraînant des modifications secondaires du fond d'oeil.

II - NEVRITE OPTIQUE, CHLORAMPHENICOL ET MUCOVISCIDOSE.

1°/ Situation du problème.

La fréquence toute spéciale avec laquelle ces accidents sont observés au cours de la mucoviscidose pose des problèmes particuliers (19 observations sur 34). S'il est logique de penser qu'en dehors de cette affection les traitements prolongés de plusieurs mois par le chloramphénicol sont de prescription assez rare et que la longue durée du traitement et l'importance des doses totales reçues peuvent être à l'origine des anomalies constatées, on peut s'étonner que, dans aucun cas, à notre connaissance, n'a été observée, au cours de la mucoviscidose, l'association (ni même la succession à distance) d'accidents hématologiques (Anne VC, Llyod et Coll., Boston - 1 seul cas sur 700 d'anémie hypoplasique temporaire).

La responsabilité du chloramphénicol n'est mise en doute dans aucun des travaux consultés lorsque le tableau est celui de la névrite optique patente.

Mais il n'en est pas de même lorsque le malade est atteint d'insuffisance respiratoire grave et que les anomalies ophtalmologiques se réduisent à des modifications du fond d'oeil sans autres signes permettant le diagnostic de Névrite Optique (absence de troubles de l'acuité visuelle et du champ visuel).

2°/ Complications oculaires et examens du fond d'oeil dans les insuffisances respiratoires chroniques.

Les complications oculaires et plus spécialement les altérations du fond d'oeil sont d'une fréquence diversement appréciée - rares pour M. Masson (août-septembre 63) ; à peu près constantes pour R. Castaing et Coll. (juin 1966) au cours de l'insuffisance respiratoire chronique et, en particulier, lors des épisodes de décompensation aiguë.

Mentionnées dans d'assez nombreuses observations que nous avons pu consulter, elles sont surtout étudiées dans la symptomatologie de l'encéphalopathie respiratoire ou dans les complications neurologiques des insuffisances respiratoires ; elles ont fait, l'objet d'une étude détaillée par B. Demange, M.C. Aug, A. Réhy et P. Sadoul, concernant 115 malades adultes se trouvant tous à un stade avancé de leur insuffisance respiratoire (25 sont décédés dans les mois qui suivirent l'examen).

Cependant, dans la bibliographie concernant l'encéphalopathie, les complications neurologiques et oculaires de l'insuffisance respiratoire chronique, nous n'avons rien trouvé se rapportant spécialement aux enfants. Il semble pourtant logique de penser que les manifestations oculaires de l'insuffisance respiratoire chronique chez l'enfant soient semblables à celles observées chez l'adulte, le mécanisme pathogénique étant le même.

L'étude de B. Demange, M. Cl. Aug et coll. nous intéresse par la description des anomalies et leur fréquence. Nous en rapportons les traits essentiels.

Elle concerne 115 bronchiteux chroniques présentant un trouble de l'hématose : hypoxie isolée ou associée à l'hypercapnie (33 d'entre eux ont, au moment de l'examen, une saturation oxyhémoglobinée inférieure à 70/100, une hypercapnie supérieure à 60 mm Hg).

Symptômes observés :

Nous serons brefs sur certaines rubriques qui ne peuvent nous aider en ce qui concerne l'analyse de nos dossiers.

1/ Symptômes subjectifs.

- Gêne visuelle sans baisse de l'acuité visuelle vraie ;

- Déficits sensoriels de cause évidente : deux cas de perte d'un oeil par hypertension artérielle systémique avec flaque hémorragique maculaire et exsudats du fond d'oeil, par thrombose de la veine centrale de la rétine ;

- Déficits sensoriels sans cause évidente :

. aucune atrophie n'a été constatée ;
. le déficit du champ visuel est rare : un cas présentant une hémianopsie latérale homonyme ;
. hallucinations, phosphènes (14 cas) ;
. cécité corticale (2 cas réversibles).

2/ Symptômes objectifs.

- Exophtalmie : 48 cas parmi lesquels 39 ont une insuffisance ventriculaire droite ;

- Hyperémie conjonctivale ;

- Larmoiement ;

- Le fond d'oeil : ce sont des manifestations ophtalmoscopiques qui suscitent le plus d'intérêt.

A - Cyanose de la rétine : observée chez 91 malades. Elle est toujours bilatérale et symétrique - Papille de teinte rouge vermillon - L'excavation papillaire est conservée contrastant avec l'aspect congestif du disque papillaire - Sans qu'il existe d'oedème papillaire, les bords de la papille sont parfois difficiles à discerner car la congestion déborde la papille.

- Vaisseaux rétiniens dilatés : veines dont le calibre est triplé ou quadruplé, tortueuses, de teinte rouge sombre, écrasées par les artères.

- La macula est cernée par un réseau de collatérales tortueuses en sarments de vigne. Les artères sont rouges, ternes, elles ne sont pas sinueuses.

- Chez 12 malades il a été constaté une hyperhémie papillaire avec des veines dilatées et tortueuses.

B - L'oedème de la papille : observé chez 16 patients, généralement bilatéral (unilatéral dans un cas).

- en général peu important, blanc laiteux, masquant en partie les vaisseaux.

- peut intéresser toute la papille (8 cas)

- dans 7 cas : limité, prédominant dans les secteurs nasal et inférieur ;

- cet oedème ne s'accompagne pas de baisse véritable de l'acuité visuelle ;

- il n'a jamais été observé chez des malades dont les gaz du sang étaient normaux ; 13 fois sur 16 il existait une hypercapnie supérieure à 50 mm Hg.

C - L'oedème rétinien : observé chez 14 patients, toujours bilatéral, d'aspect succulent, gélatineux, associé chez 6 malades à un oedème papillaire.

D - Hémorragies rétiniennes bilatérales, siégeant au pôle postérieur, ont été observées dans 10 cas.

En résumé, nous retiendrons de cette étude que pas un seul malade sur 115 n'a présenté d'atrophie optique, ni de baisse véritable de l'acuité visuelle. Ce sont les manifestations vasculaires qui dominent avec cyanose de la rétine (90 % des malades), oedème papillaire (13 %), oedème rétinien (12 %). Rappelons que le champ visuel effectué chez 80 malades n'a été trouvé anormal que dans un seul cas (hémianopsie latérale homonyme droite.

-:-

REVUE DE LA LITTERATURE

En 1960, Bruce, Denning et Spalter font état des anomalies ophtalmologiques, observées chez 24 enfants atteints de mucoviscidose à forme pulmonaire de gravité modérée à sévère. De l'opinion des auteurs, les enfants atteints de lésions pulmonaires graves et évolutives sont ceux chez lesquels sont retrouvés des aspects anormaux du fond d'oeil. Un tableau des anomalies oculaires et des aspects du fond d'oeil est donné pour chaque enfant, mais en raison du jeune âge des sujets examinés et des manifestations aiguës de la maladie, les tests subjectifs tels que la mesure de l'acuité visuelle ou la détermination du champ visuel n'ont pas été faits dans tous les cas.

Les anomalies du fond d'oeil consistent en degrés variables de dilatation veineuse et d'oedème papillaire avec chez certains enfants des hémorragies, chez d'autres des altérations maculaires.

Cinq malades présentent une baisse de l'acuité visuelle et parmi eux trois enfants présentent un scotome central qui disparaît chez deux d'entre eux avec l'amélioration de l'état général.

Le facteur commun à ces 24 enfants est la gravité de l'atteinte pulmonaire et l'antibio-

thérapie au long cours par le chloramphénicol.

Pour Bruce et Denning, il ne semble pas que les antibiotiques puissent être incriminés d'emblée et ils discutent la responsabilité de l'insuffisance respiratoire, de l'hypoxie, de l'hypercapnie, de la défaillance cardiaque droite, de l'augmentation de la pression intra-crânienne et des anomalies des protéines sériques dans les manifestations oculaires observées.

Lietman, Wong et Disant'Agnese, en 1964, reprenant les dossiers de 200 cas de mucoviscidoses relèvent 6 cas de névrite optique bilatérale. Dans toutes les observations la diminution de l'acuité visuelle fut importante et installée en quelques jours. Un scotome central n'a pu être trouvé que dans deux observations.

Les aspects du fond d'oeil consistent en tortuosité des artères et des veines, en oedème papillaire, en pâleur du secteur temporal des papilles, en petites hémorragies rétiniennes.

Deux enfants présentent des lésions pulmonaires minimes, les trois autres sont plus atteints. Ils moururent tous d'insuffisance respiratoire chronique.

Dans cinq cas est observée une amélioration lors de l'arrêt du chloramphénicol ; dans un cas où le chloramphénicol a été poursuivi, les troubles ont persisté.

Pour ces auteurs, deux types de lésions peuvent se voir dans la mucoviscidose :

- les modifications vasculaires en rapport avec l'insuffisance respiratoire chronique,
- la névrite optique secondaire à l'administra-

tion du chloramphénicol sans signes ophtalmoscopiques au début.

Wong et Collins, en 1965, ont fait l'analyse anatomopathologique des yeux de deux enfants de la série de Lietman. Les lésions sont limitées à la neurorétine et aux nerfs optiques et consistent en modifications cellulaires (disparition des cellules ganglionnaires, dépigmentation), en réactions cellulaires microgliales, astrocytaires dans la région atrophiée, en dépôt lipidique, et en démyélinisation des cylindraxes.

Wong et Collins suggèrent la responsabilité du chloramphénicol dans la production de ces anomalies signant l'atrophie, mais ils ne peuvent considérer leurs constatations comme démonstratives sachant que d'autres facteurs liés à la mucoviscidose, tels que l'hypercapnie ou le syndrome de la malabsorption peuvent eux-mêmes créer ce type de lésions.

En 1966, Keith, Jacqueline de Haller et Young rapportent les résultats de l'examen oculaire chez 42 enfants atteints de mucoviscidose. Parmi eux, 19 reçurent du chloramphénicol en association avec d'autres antibiotiques (cyclines, sulfamides, Pénicillines, Néomycine, ...).

Les enfants sont classés par catégories suivant le degré de leur atteinte pulmonaire estimée radiologiquement et chaque groupe est subdivisé en deux lots suivant la présence ou non de suppuration chronique.

Les fonds d'yeux sont de même classés en catégories suivant le degré d'anomalies.

Des tableaux publiés par Keith et ses collaborateurs, nous retiendrons les conclusions suivantes :

- sur 42 fonds d'yeux, 19 sont anormaux, dont 12 apparus sous chloramphénicol ;

- un seul enfant développe une atrophie optique avec perte complète de la vision après 15 mois de traitement totalisant 423 g de chloramphénicol ;

- les fonds d'yeux anormaux marqués par des degrés différents de dilatations veineuses (19 cas) se voient plus souvent dans le groupe des atteintes pulmonaires sévères.

Les auteurs estiment que les différents aspects des fonds d'yeux anormaux doivent être mis sur le compte de la gravité de la maladie et non sur l'administration des différents antibiotiques.

Ils soulignent que les anomalies du fond d'oeil peuvent être les mêmes, que ce soit le chloramphénicol ou que ce soit la gravité de l'atteinte pulmonaire en cause. La distinction ne pourra se faire qu'à la mesure de l'acuité visuelle malheureusement souvent ou même impossible à déterminer chez le jeune enfant.

SENS DE NOTRE CONTRIBUTION.

Les manifestations oculaires décrites par les différents auteurs et concernant les modifications du fond d'oeil peuvent être, en dehors des signes d'atrophie optique, et en présence d'un enfant présentant une atteinte pulmonaire sévère, attribuées à l'insuffisance respiratoire chronique. Cependant, il semblerait que certaines modifications du fond d'oeil identiques à celles observées dans l'insuffisance respiratoire chronique puissent être attribuées à la toxicité du chloramphénicol. La mesure de l'acuité visuelle

est alors capitale, de même que la détermination du champ visuel. Mais, d'une part, lorsqu'il s'agit de très jeunes enfants, il est difficile d'affirmer l'intégrité de l'acuité visuelle, d'autre part l'opinion exprimée l'est avec une certaine réserve.

Le problème posé dans de tels cas est le suivant : les modifications vasculaires observées peuvent-elles être mises sur le seul compte de l'insuffisance respiratoire chronique ou peut-on y voir quand même le premier stade des effets toxiques de l'antibiotique ?

Il ne nous semble pas que ce soit sur des critères purement ophtalmoscopiques que se situe la distinction de ces anomalies et nous portons dans notre travail toute notre attention à l'aspect évolutif des lésions ainsi qu'à la présence ou non d'insuffisance respiratoire chronique.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

A - ENFANTS PRESENTANT UNE NEVRITE OPTIQUE PATENTE.

L'enfant B... Brigitte est hospitalisée à Renée Sabran à l'âge de 11 ans, atteinte de mucoviscidose à forme pulmonaire, diagnostiquée à l'âge de 4 ans. Depuis cet âge existe un fond continu d'atteinte pulmonaire marquée par deux épisodes aigus broncho-pulmonaires. Il n'est pas exclu que l'enfant, parmi les traitements antibiotiques variés dont elle a été l'objet, ait reçu du chloramphénicol.

A son entrée, le bilan des signes fonctionnels radiologiques et des épreuves fonctionnelles respiratoires montre une insuffisance respiratoire chronique déjà ancienne, de moyenne gravité. Il n'existe pas de défaillance cardiaque. La cotation de Shwachman permet d'évaluer les signes fonctionnels à 10 et une réponse pulmonaire à 10.

L'exploration fonctionnelle objective une CV à 1140 et le rapport de Tiffeneau VR/CT à 60 %.

L'antibiothérapie par le chloramphénicol est instaurée à raison de 50 mg/kg/jour (Tifomycine : 6 comprimés par jour). Elle sera poursuivie sans interruption pendant 9 mois. Le trai-

tement comporte également de la Fucidine, de la Lincocine, des vitamines,(Niamide, Nicobion, Bepanthène) en cures discontinues.

Avant la mise en route de ce traitement, il n'a pas été fait d'examen du fond d'oeil, ni de détermination de l'acuité visuelle (aucune gêne de la vision n'avait été remarquée par son entourage et nous n'avions pas connaissance du sujet qui nous occupe).

Cette première hospitalisation au Centre Renée Sabran est marquée par deux épisodes broncho-pulmonaires aigus rétrocédant au traitement sans qu'il y ait une aggravation notable de l'insuffisance respiratoire. On décide même de rendre l'enfant à sa famille lorsque, brutalement apparaît une baisse de la vision : l'enfant se plaint d'être gênée pour lire et pour jouer.

Un examen ophtalmologique est alors effectué, et l'on a la surprise de noter une acuité visuelle inférieure à 1/10 aux deux yeux, tandis qu'au fond d'oeil existe un aspect de "papillite aiguë".

Le traitement au chloramphénicol est arrêté. On prescrit des vitamines du groupe B et du Cortancyl à raison de 25 mg/jour. Brigitte est alors l'objet d'examens répétés de l'acuité visuelle et du fond d'oeil.

Quinze jours après l'arrêt du traitement au chloramphénicol, l'acuité visuelle reste basse mais s'améliore (2/10 aux deux yeux) et il existe une amélioration nette du fond d'oeil dont les papilles restent encore très hyperémiées.

Devant l'état satisfaisant de Brigitte sur le plan physique, fonctionnel et pulmonaire, l'en-

fant est renvoyée à ses parents avec un traitement de Cortancyl (25 mg/jour) et de vitamines du groupe B.

Par la suite, Brigitte revient par deux fois au Centre Renée Sabran, hospitalisations justifiées par plusieurs poussées évolutives avec aggravation progressive de son état pulmonaire. Les traitements repris alors ne comportent pas de chloramphénicol mais du Bristopen, Colimycine et Lincocine. Neuf mois après l'arrêt du traitement au chloramphénicol, on note une acuité visuelle à 10/10 aux deux yeux tandis qu'au fond d'oeil existent des séquelles de papillite, en particulier à l'oeil droit, marquées par une pâleur des secteurs temporaux.

L'examen campimétrique effectué un an après l'arrêt du traitement par le chloramphénicol montre un scotome central de l'oeil gauche avec rétrécissement du champ visuel périphérique. Ce scotome disparaît un an plus tard tandis que persiste un déficit périphérique du champ visuel. L'acuité visuelle reste bonne, 10/10 avec (-1,50) aux deux yeux.

L'enfant est renvoyée à sa famille. Elle meurt peu de temps après.

B - DEUXIEME OBSERVATION.

L'enfant J... Christiane, âgée de 8 ans, est admise à l'Hôpital Renée Sabran le 8 mars 1967, atteinte de mucoviscidose à forme pulmonaire grave. Cette enfant a déjà reçu par le passé de nombreux antibiotiques, dont peut-être, du chloramphénicol.

A l'entrée, Christiane pèse 23 kilogrammes, présente une énorme déformation thoracique, un gros hippocratisme digital, une polypnée de repos à 60 avec tirage, cyanose des extrémités et des lèvres. Selon la classification de Shwachman les signes fonctionnels sont évalués à 5, la réponse pulmonaire à 8. Par ailleurs, l'électrocardiogramme, la réserve alcaline et le pH sont normaux. L'insuffisance respiratoire chronique est sévère comme en témoigne l'exploration fonctionnelle pulmonaire montrant une diminution de 40 % de la capacité vitale (CV : 40 %) avec une augmentation du volume résiduel VR/CT = 75 %.

Le traitement antibiotique comprend : Tifomycine (1,5 g/jour), Lincocine : deux injections intra-musculaires/jour, auxquels on associe du Cortancyl (35 mg/jour) à dose progressivement décroissante.

On assiste dans les semaines suivantes à une amélioration fonctionnelle et radiologique.

Soudain, en juillet 1967, l'interne du service remarque une amblyopie très nette chez cette enfant. L'examen ophtalmologique révèle une acuité visuelle à 1/10 à l'oeil droit et 2/10 à l'oeil gauche. Au fond d'oeil, les papilles sont floues, hyperémiées, sans autre lésion vasculaire.

On constate alors que le chloramphénicol est donné depuis plus de 4 mois réalisant une dose totale de 170 grammes. Le diagnostic de "papillite" iatrogène est évoqué et on suspend le traitement au chloramphénicol qui est remplacé par Cortancyl (25 mg/jour) et vitamines du groupe B.

Les examens ophtalmoscopiques montrent dans

	Diagnostic	Traitement antibiot. avant l'admis.	Etat pulmonaire - gaz du sang Epreuve fonctionnelle pulmon.	Evaluation de l'insuf. respirat	Traitement par le chloramphénicol	FO avant traitement	Date d'apparition troubles oculaires
Brigitte : née le 5 juin 1955 - hospitalisée à R. Sabran le 22/7/66 jusqu'au 13/5/67 le 23/1/68 jusqu'au 4/6/68 Décès 1969	mucoviscidose à l'âge de 4 ans	non connu	le 22/7/66 : SF = 10 - RP = 10 le 23/7/66 CV = 1140 T = 70 % VR/CT = 60 % le 23/2/68 CV = 1080 T = 44 % VR/CT = 55 %	++ modérée	50 mg/kg/jour du 22/7/66 au 29/4/67 durée : 9 mois dose totale : 125 g	pas fait	le 29/4/1967, soit 9 mois après le début du traitement
Christiane née le 12/12/59 hospitalis. à R. Sabran le 8/3/67 jusqu'au 8/7/67	mucoviscidose diagnostiquée à l'âge de 7 ans	non connu il n'est pas exclu que l'enfant ait reçu par le passé du chloramphénicol	Le 8/3/67 : SF = 5 - RP = 88 gaz du sang normX le 8/3/67 : CV = 40 % - T = 60% VR/CT = 75 % le 12/6/69 : SF = 10 - RP = 10	++++ grave	60 mg/kg/jour du 10/3/67 au 29/7/67 dose totale : 170 g.	pas fait	8/7/67 soit 4 mois après le début du traitement

	Premiers signes atteinte oculaire	Acuité visuelle	et fond d'oeil	Champs visuels
Brigitte	gêne à la lecture - se rapproche de son cahier pour écrire gênée dans ses jeux	le 29/4/67 - OD < 1/10° OG < 1/10°	aspect de papillite aiguë - papilles floues et très rouges - côté gauche : oedème papillaire inflammatoire	4/5/68 : scotome central de l'OG - rétrécissement périphérique 10/4/69 : disparition du scotome central. Persistance du rétrécissement du champ périphérique
		13/5/67 - OD = 2/10° OG = 2/10°	amélioration très nette - papilles très hyperémiées - côté nasal encore un peu saillant - TACR normale	
		20/1/68 - OD = 10/10 OG = 10/10	séquelles de papillite en particulier à l'oeil droit - quadrant temporal un peu atrophique	
		20/4/68 -	OD = 10/10° papilles pâles secteur OG = 10/10° nasal	
		4/4/69 -	papilles un peu irrégulières mais normales nettes légèrement dilatées	
Christiane	gêne à la lecture	8/7/67 -	OD = 1/10° OG = 2/10° - Papilles floues, oedème du pôle postérieur intéressant également la rétine	8/7/69 : - OD : scotome central - légère réduction du champ visuel périphérique
		22/7/67 -	AC reste basse - incorrigeables par verres	
		5/8/67 OD - OG = 1/10°	papilles floues - contours redeviennent nets bords temporaux pâles - rétine à reflets. Pas d'oedème rétinien actuellement. Il semble s'agir d'une atrophie optique au début	
		8/7/69 - OD = 1/10° OG = 3/10°	légère atrophie temporale de la papille OD OG : papille bien délimitée mais floue de la portion nasale inférieure	

les jours suivants une aggravation progressive de l'état du fond d'oeil.

Cinq mois après le début du traitement, les papilles sont floues, les bords temporaux pâles : il semble s'agir d'une atrophie optique débutante. L'acuité visuelle reste basse (1/10 aux deux yeux). L'état pulmonaire ne s'est pas aggravé durant le séjour à Renée Sabran et l'enfant est renvoyée à sa famille.

Cette enfant est revue deux ans après : l'acuité visuelle reste basse (oeil droit : 1/10 - oeil gauche : 3/10). Au fond d'oeil, il existe une légère atrophie du secteur temporal de la papille de l'oeil droit. Le champ visuel alors pratiqué révèle un scotome central de l'oeil droit avec une légère réduction du champ visuel périphérique.

Cette enfant continue à être surveillée.

INTERPRETATION.

Nous avons observé chez ces deux enfants atteints de mucoviscidose et soumis au traitement par le chloramphénicol pendant 4 et 9 mois totalisant ainsi une dose totale de 170 g et 125 g, une chute brutale de l'acuité visuelle accompagnée d'anomalies du fond d'oeil : oedème papillaire, aspect d'atrophie optique débutante.

Devant ces anomalies, le traitement est arrêté et l'on a observé chez l'un des enfants une récupération totale de l'acuité visuelle ainsi que la disparition des anomalies du fond d'oeil. Chez le 2ème enfant, l'acuité visuelle reste basse. Les champs visuels pratiqués un an et deux ans après l'arrêt du traitement objectivent

un scotome central unilatéral avec réduction du champ visuel périphérique.

Il s'agit dans ces deux cas de névrite optique et il nous semble logique d'incriminer la responsabilité du chloramphénicol.

C - ENFANTS SANS ANOMALIES DU FOND D'OEIL.

Soixante douze enfants de notre service, soumis au traitement prolongé par le chloramphénicol à la dose de 30 à 50 mg/kg/jour, en une ou plusieurs cures s'étalant sur une durée de un mois à deux ans ont eu au cours du traitement ou après l'arrêt du traitement des fonds d'yeux normaux.

Ils n'ont pas tous eu de mesure de l'acuité visuelle mais celles qui ont été faites se sont révélées normales.

A aucun moment n'a été constatée ni soupçonnée par l'entourage une baisse brutale de la vision.

L'estimation de leur insuffisance respiratoire chronique est classée en nulle, modérée (+) ou grave (+++) suivant l'évolution des signes fonctionnels et de la réponse pulmonaire radiologique d'après la cotation de Shwachmann.

Nombre d'enfants	Evaluation de leur insuffisance respiratoire chronique	Fond d'oeil
51	0 (SF + RP $\geqslant$ 30)	normal
16	+ (20 $\leqslant$ SF + RP $\leqslant$ 30)	normal
5	+++ (SF + RP $\leqslant$ 20)	normal

D - ENFANTS PRESENTANT DES ANOMALIES DU FOND D'OEIL SANS NEVRITE OPTIQUE PATENTE.

Nous avons retenu vingt six fonds d'yeux présentant des anomalies chez des enfants dont l'insuffisance respiratoire est de degrés variables, nulle chez certains, modérée à très intense chez d'autres.

Le chloramphénicol a été prescrit à la dose de 30 à 60 mg/kg/jour pendant une durée variant de un mois à vingt quatre mois en une ou plusieurs cures.

Le tableau présenté fait état des différents aspects ophtalmologiques observés avant traitement, au cours du traitement, et après l'arrêt de celui-ci, ainsi que pour certains enfants, après la reprise du traitement.

Biographie (naissance-décès)	I R et évolution	Traitement par le chloramphénicol	
(1) 19.1.62 décès le 2.1.69	+++ à ++++	7.4.67 au 18.10.68 en 5 cures, soit 172 jours de traitement totalisant 11 g/kg 18.10.68 : arrêt du chloramphénicol	Avant traitement pas de F.O. 4.8.67 : tortuosité vasculaire congestion veineuse hyperémie papillaire AC : 10/10 1.4.68 : F.O. identique 2.7.68 : signes déjà décrits accentués. Pas d'oedème papillaire, mais bords légèrement flous 8.10.68 : Oedème papillaire considérable. Papillite bilatérale. AC : 10/10 Examens successifs tous les 8 jours. Amélioration nette du F.O. sans régression totale de la papillite.
(2) 23.10.64 décès le 30.10.68	++++ à +++	2.6.66 au 7.9.68 en 5 cures soit 230 jours de traitement - soit doses reçues 15 g/kg 7.9.68 - arrêt du chloramphénicol	10.12.66 : F.O. normal 7.9.68 : grosse dilatation vasculaire 14.9.68 : veines très dilatées de volume par endroits triple du calibre normal. Oedème net du pôle postérieur.

(3) 3-5-63	++++	21.10.67 au 22.7.68, en 5 cures soit environ 8 g/kg reçus en 140 jours 27.7 - arrêt du chloramphénicol	4.5.68 : régions maculaires sans reflets (peut-être dégénérative) 19.6 : lésion maculaire avec oedème blanc rétinien à gauche à droite : macula craquelée sans reflets. Papilles normales 27.6 : maculas distrophiques ODG. Les VX commencent à se dilater avec oedème du pôle postérieur 23.11 : Papille droite normale OG : bords de la papille peu nets
(4) 16-9-63	++++ sé désaturation hypercapnie coeur pulmonaire	16.3.69 au 13.5.69, en 2 cures soit 60 jours de traitement environ 5 g/kg	10.3.69 : papilles normales - pas d'oedème - dilatation vasculaire très importante surtout pour les veines dont le calibre est doublé 4.4.69 : grosse dilatation veineuse papilles normales 12.5 : même aspect ; pas d'oedème papillo-rétinien.

Biographie (naissance-décès)	I R et évolution	Traitement par le chloramphénicol	
(5) 2-9-62	++++	6-10-68 au 8-4-69, en 3 cures soit 120 jours de traitement ≃ 6 g/kg	11.67 : AC : 10/10 26.10.68 : F.O. normal 9.11.68 : F.O. normal 10. 2.69 : F.O. normal 4. 4.69 : AC : 6/10 - légère dilatation veineuse
(6) 16-9-58	++++ désaturation O_2 cœur - pulmonaire chronique	9.11.67 au 5.12.67 soit 26 jours de traitement totalisant 30 g soit environ : 2 g/kg	25.11.67 : papilles congestives à bords nets Petite hémorragie rétinienne en flammèche juxtapapillaire D
(7) 17-7-63 décès 1-5-68	+++ à ++++ hypercapnie - désaturation O_2	1.4.65 au 23.3.68 soit 16 mois de traitement totalisant environ 480 g soit 20 g/kg	10. 6.67 : F.O. normal - AC normale 24. 2.68 : F.O. normal - AC normale 23. 3.68 : hémorragies rétiniennes péripapillaires à droite

(8) 23-8-64	++ à ++++	11.12.68 au 12.1.69 soit 30 jours ≃ 2,5 g/kg	28.10.67 : F.O. normal 2. 3.68 : F.O. normal 7.12.68 : veines OG un peu dilatées 12.1. 69 : évolution des anomalies tortuosité des veines papille G floue
(9) 22-4-65	±	1.66 au 12.68 soit 270 jours de traitement en 7 cures soit 12 g/kg	18.11.67 : F.O. normal 23.12.68 : F.O. normal 26.10.68 : F.O. normal 21.12.68 : début d'oedème rétinien du pôle postérieur avec Vx com- mençant à s'engorger et de- venant sinueux
(10) 17-11-61	±	30.4.68 au 24.1.69 en quatre cures soit 120 jours de traitement ou ≃ 6 g/kg	25.5.68 : F.O. normal 20.7.68 : F.O. normal 23.11.68 : F.O. normal 28.12.68 : quelques secteurs de la papille sont flous à D - maix vx restent normaux

Biographie (naissance-décès)	I.R. et évolution	Traitement par le chloramphénicol	
(11) 14-7-58	0	3.2.66 au 14.8.68 en quatre cures soit 180 jours de traitement ≃ 10 g/kg	18.10.67 : F.O. normal 27. 1.68 : F.O. normal 21. 6.68 : dilatation veineuse papilles à bords peu nets 20. 7.68 : AC D et G normale 23. 8.68 : F.O. normal 17.1. 69 : F.O. normal - AC : 10/10°
(12) 5-2-60 décès	++++	25.5.65 au 15.2.68 en trois cures soit 21 mois de traitement soit ≃ 30 g/kg	17.2. 68 : vaisseaux tortueux et un peu dilatés Pas d'oedème papillaire
(13) 13-1-68	+	12.4.68 au 10.1.69, en deux cures soit 2 mois de traitement soit ≃ 2 g/kg	14.12.68 : F.O. normal 27.1. 69 : turgescence vasculaire nette sans sinuosité papilles normales

(14) 19-1-63	+	18.9.66 au 24.1.69 soit 120 jours de traitement ≃ 7 g/kg	10.12.66 : F.O. normal 30.11.68 : veines un peu grosses à la limite de la normale 28.12.68 : même aspect - pas d'évolution
(15) 6-1-62	±	4.9.66 au 20.12.68 en 4 cures soit 220 jours de traitement ≃ 12 g/kg	10.6.67 : F.O. normal 28.10.68 : veines dilatées et tortueuses - papilles irrégulières mais pas d'hyperémie ni d'anomalie de la coloration 16.11.68 : AC normale papilles sans changement vx tortueux 21.12.68 : vaisseaux très tortueux - début d'oedème rétinien - AC = 10/10 12.1.69 : tortuosité vasculaire très importante - papilles irrégulières sans oedème ni anomalies de la coloration
(16) 18-5-61	++)à +	13.4.67 au 9.4.68 en 4 cures soit 80 jours de traiment - ≃ 6 g/kg	16.10.67 : papilles légèr. congestives 10. 2.68 : id. 4. 5.68 : léger flou nasal 19. 6.68 : pas de signes évolutifs

Biographie (naissance-décès)	I R et évolution	Traitement par le chloramphénicol	
(17) 23-4-64	±	23.2.68 au 8.8.68 en 2 cures soit 70 jours de traitement ≈ 3 g/kg	20.4.68 : F.O. normal 25.5.68 : F.O. normal 20.7.68 : papilles un peu hyperémiées du côté G le secteur nasal de la papille est flou, mais sans oedème 3.8.68 : même aspect
(18) 7.8-56	++	65 - 66 : 2 ans de traitement continu 28.12.67 au 9.3.68 soit 26 mois de traitement ≈ 28 g/kg	2.9.67 : F.O. normal - AC 10/10 OD 6.1.68 : id. 9.3.68 : papilles très congestives - début d'oedème rétinien péri-papillaire - dilatation et sinuosité des vaisseaux 26.3.68 : amélioration nette - disparition de l'oedème - papilles moins congestives
(19) 11-2-56	+	31.12.67 au 24.8.68 en 2 cures soit 150 jours ≈ 10 g/kg	11.7.68 : F.O. normal - AC : 10/10 13.8.68 : dilatation des vx nette - oedème rétinien discret péri-papillaire - cong. papillaire 16.9.68 : id.

(20)	+	10.11.66 au 24.8.68, en plusieurs cures soit 120 jours de traitement ≈ 7 g/kg	20. 7.68 : F.O. congestif avec dilatation des vaisseaux papilles hyperémiées, mais pas d'oedème 24. 8.68 : papilles nettement hyperémiées et oedémateuses 20.12.68 : F.O. normal AC : 10/10 - ODG
(21) 23-3-59	++++ CV = 60 % de la Norm VR/CT = 50 %	16.12.67 au 13.5.68, soit 120 jours de traitement ≈ 9 g/kg	16.12.67 : F.O. normal 24. 2.68 : F.O. normal 13. 4.68 : hyperémie papillaire - oedème rétinien débutant - dilatations vasculaires modérées
(22)	+	2.1.68 au 23.3.68, soit 65 jours de traitement ≈ 8 g/kg	24. 2.68 : F.O. normal 23.3.68 : papilles très congestives oedème du pôle postérieur dilatations vasculaires importantes

Biographie (naissance-décès)	I R et évolution	Traitement par le chloramphénicol	
(23) 12-2-67	++++ puis +++	25.9.67 au 22.7.68 en 5 cures soit 130 jours de traitement ≈ 9 g/kg	17.2.68 : papilles floues surtout sur le bord nasal à OG 19.6.68 : papilles redevenues normales 27.7.68 : dilatation des vaisseaux avec oedème du pôle postérieur 23.2.68 : papille OD normale - bords papillaires OG peu nets
(24) 20-3-62	0	23.3.67 au 7.8.67 20.[illegible].68 au 15.6.68 soit 210 jours de traitement ≈ 10 g/kg	17.6.67 : AC normale - papilles hyperémiées quoique oedémateuses - vaisseaux dilatés 12.7.67 : papilles congestives à bords nets avec léger oedème rétinien du pôle postérieur 24.2.68 : amélioration très nette du F.O. qui est redevenu normal 13.4.68 : F.O. normal - AC : normale 15.5.68 : id. 15.6.68 : papilles à bords flous

(25) 21-1-66	±	28.11.67 au 1.12.68, en 3 cures soit 220 jours de traitement ≃ 12 g/kg (28-11-67 au 20-12-67) (7-12-67 au 25- 5-68) ------>	23. 3.68 : F.O. normal 11. 5.68 : pôle postérieur semblant devenir oedémateux 25. 5.68 : confirmation de l'oedème du pôle postérieur avec dilatation vasculaire légère 24.8.68 : disparition de l'oedème
		(9-11-68 au 1-12-68) ------>	16.11.68 : partie interne de la papille G floue 30.11.68 : papille gauche nettement floue 28.12.68 : même aspect des papilles avec dilatation des vaisseaux 27. 1.69 : papille droite normale - papille gauche à bords légèrement flous - légères dilatations vasculaires - légère tortuosité des vaisseaux - F.O. amélioré
(26) 24-4-62	0	13.7.67 au 26.8.68, soit 33 jours - ≃ 3 g/kg	26.8.68 : papilles congestives

Les examens ophtalmologiques effectués sont très incomplets en raison de l'absence fréquente de mesure de l'acuité visuelle et de l'absence totale d'examen campimétrique.

1 - ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

A/ Aspect séméiologique des anomalies.

L'ensemble des anomalies constatées à l'examen du fond d'oeil se résume aux aspects suivants :

- congestion ou hyperémie papillaire
- oedème papillaire
- tortuosité des vaisseaux
- dilatation veineuse
- lésions maculaires
- hémorragies rétiniennes.

B/ L'acuité visuelle.

Elle a été mesurée chez huit enfants : sept enfants ont une acuité visuelle à 10/10 avant traitement ou au cours du traitement - un seul enfant (n° 5) présente une acuité visuelle à 6/10 après 120 jours de traitement alors qu'elle était à 10/10 avant traitement.

C/ Aucun examen campimétrique n'a pu être fait.

D/ Evaluation de l'insuffisance respiratoire chronique.

Nombre enfants	Insuffisance respiratoire chronique	Cas
8	0 à ±	9 - 10 - 11 15 - 25 - 25 26 - 17
6	+	13 - 14 - 16 19 - 20 - 22
3	++	8 - 16 - 18
11	+++ à ++++	1 - 2 - 3 - 4 5 - 6 - 7 - 8 12 - 21 - 23

Plusieurs enfants sont classés deux fois, suivant l'amélioration ou l'aggravation de leur état d'insuffisance respiratoire chronique.

2 - CLASSIFICATION DES FONDS D'YEUX

SERIE A - Fonds d'yeux anormaux dès le premier examen, avant tout traitement ou dans les premiers jours du traitement :

- nombre d'enfants : 1
- cas : 4

SERIE B - Fonds d'yeux anormaux dès le premier examen, pendant le traitement ou dans les quelques jours après l'interruption du traitement :

- nombre d'enfants : 9
- cas : 1 - 3 - 6 - 12 - 16 - 20 - 23 - 24 - 26

SERIE C - Fonds d'yeux normaux avant traitement ou au cours du traitement devenant anormaux au cours du traitement ou peu de temps après son arrêt :

- nombre d'enfants : 16
- cas : 2 - 5 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 13 - 14 15 - 17 - 18 - 19 - 21 - 22 - 23

SERIE D - Fonds d'yeux redevenus normaux après l'arrêt du traitement :

- nombre d'enfants : 3
- cas : 20 - 24 - 11

SERIE E - Fonds d'yeux améliorés après l'arrêt du traitement :

- nombre d'enfants : 3
- cas : 1 - 18 - 25

SERIE F - Fonds d'yeux améliorés ou redevenus normaux, devenant anormaux ou aggravés à la reprise du traitement :

- nombre d'enfants : 2
- cas : 24 - 25

INTERPRETATION.

Nous ne pouvons nous fonder sur les aspects ophtalmoscopiques pour déterminer la part de responsabilité du chloramphénicol et celle de l'insuffisance respiratoire chronique.

Aucun champ visuel n'a été pratiqué.

L'acuité visuelle pour l'enfant n° 5, normale avant traitement, est à 6/10 après 120 jours de chloramphénicol fait en trois cures, alors que le fond d'oeil est resté normal malgré l'état d'insuffisance respiratoire chronique grave. Le champ visuel serait d'un intérêt fondamental. En l'absence de cet examen, nous ne pouvons conclure.

16 enfants présentent des fonds d'yeux devenant anormaux au cours ou après traitement par le chloramphénicol alors qu'ils avaient été relevés normaux avant celui-ci (Série C). Nous remarquons que ces enfants présentent des degrés différents d'insuffisance respiratoire chronique.

Nous pouvons impliquer la responsabilité du chloramphénicol d'après un certain nombre de critères qui peuvent définir le cas idéal :

- enfant sans insuffisance respiratoire chronique ;
- enfant sans anomalie du fond d'oeil avant traitement ;
- fond d'oeil devenant anormal au cours du traitement ;
- fond d'oeil devenant normal après l'arrêt du traitement ;

- réapparition des anomalies à la reprise du chloramphénicol.

Parmi les 16 enfants de la série C, nous constatons la répartition suivante :

Insuffisance respiratoire chronique	Nombre enfants	Cas
++++ grave	5	2 - 5 - 7 8 - 21
+ à ++ modérée à notable	5	13 - 14 - 18 19 - 22
0 à ± nulle	6	9 - 10 - 11 15 - 17 - 25

Seuls deux enfants se rapprochent le plus de ce cas idéal : cas 24 et 25. Nous impliquons la responsabilité du chloramphénicol dans les anomalies constatées.

- Pour les enfants 18 et 20, l'état d'insuffisance respiratoire est modérée. Nous pensons que les anomalies observées sont sous la dépendance du chloramphénicol, de même que pour l'enfant 11 où les anomalies constatées, bien que de très faible importance, ont disparu après l'arrêt du traitement.

- Pour l'enfant 1, le fond d'oeil s'est trouvé aggravé pendant le traitement puis amélioré après l'arrêt de celui-ci. Mais, avant traitement le fond d'oeil n'a pas été fait et ce sujet présente un état d'insuffisance respiratoire grave.

En ce qui concerne tous les autres enfants, et en particulier pour ceux de la série C, en l'absence d'éléments évolutifs nous ne pouvons conclure. L'insuffisance respiratoire chronique et le chloramphénicol sont les deux seuls éléments qui peuvent être responsables des anomalies du fond d'oeil et nous ne pouvons dire dans quelle proportion.

Il nous faut cependant remarquer que onze enfants de la Série C présentent des fonds d'yeux anormaux après traitement alors que ces fonds d'yeux ont été relevés normaux avant le traitement ou au cours du traitement. En l'absence d'insuffisance respiratoire chronique grave pouvant expliquer ces anomalies, certains pourront y voir les premières manifestations iatrogènes de l'antibiotique. Pour notre part, en l'absence d'aspect évolutif, nous préférons retenir d'autres cas (enfants 24 - 25) qui nous semblent plus probants.

Enfants	Evaluation de l'insuffisance respiratoire chronique	
SERIE A		
4	++++	5 g/kg de chloramphénicol
SERIE B		
1	++++	11 g/kg
3	++++	8 g/kg
6	++++	2 g/kg
12	++++	30 g/kg
16	++	6 g/kg
20	+	7 g/kg
23	++++	9 g/kg
24	0	10 g/kg
26	0	3 g/kg
SERIE C		
2	++++	15 g/kg
5	++++	6 g/kg
7	++++	20 g/kg
8	++ à ++++	2,5 g/kg

9	±	12 g/kg
10	±	6 g/kg
11	0	10 g/kg
13	+	2 g/kg
14	+	7 g/kg
15	±	12 g/kg
17	±	3,5 g/kg
18	++	28 g/kg
19	+	10 g/kg
21	++++	9 g/kg
22	+	8 g/kg
25	±	12 g/kg
SERIE D		
20	+	7 g/kg
24	0	10 g/kg
11	0	10 g/kg
SERIE E		
1	++++	11 g/kg
18	++	28 g/kg
25	±	12 g/kg
SERIE F		
24	0	10 g/kg
25	±	12 g/kg

C O N C L U S I O N S

Notre étude concerne cent enfants atteints de mucoviscidose soumis au traitement prolongé par le chloramphénicol. Nous avons constaté deux cas de névrite optique et vingt six anomalies ophtalmoscopiques pour lesquelles nous nous sommes attachés à déterminer la part de responsabilité du chloramphénicol et celle de l'insuffisance respiratoire chronique.

La responsabilité du chloramphénicol est en cause pour les deux cas de névrite optique et pour cinq enfants présentant des anomalies du fond d'oeil réversibles à l'arrêt du traitement. Pour les autres cas, nous ne pouvons conclure.

L'étude présentée est incomplète en raison du caractère limité des examens ophtalmologiques. On regrette l'absence fréquente de mesure de l'acuité visuelle et d'examen campimétrique. De même nous aurions aimé nous aider des épreuves fonctionnelles respiratoires et de la mesure des gaz du sang pour apprécier avec plus de précision l'insuffisance respiratoire chronique.

Nous avons porté tout notre intérêt à l'évolution des anomalies du fond d'oeil. Nous avons constaté la réversibilité des lésions lorsqu'elles sont reconnues et traitées avant l'apparition des accidents cliniques. Nous insistons sur la valeur et la nécessité de l'examen périodique du fond d'oeil au cours de tout traitement prolongé par le chloramphénicol, joint si l'âge le permet à la mesure de l'acuité visuelle et à l'examen campimétrique.

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen honoraire,

Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

BRUCE G.M., DENNING C.R. and SPALTER H.F. -
Ocular findings in cystic fibrosis of the pancreas.
Arch. Opht., 63, 391, 1960

BRUCE G.M. -
The eye and cystic fibrosis of the pancreas : a summary.
Trans. Amer. Opht. Soc., 62, 123-139, 1964.

BRUN J. -
Urgences respiratoires et cardio-pulmonaires
1 volume, Ed. Masson et Cie, Paris, 620 p., 2ème trimestre 1966.
. p. 38 - Un paragraphe sur le fond d'oeil au cours des insuffisances respiratoires
Assises Nationales de Médecine sur les insuffisances respiratoires.
Ass. de Méd. 24, 2, 85-116, juillet 1966
(4 rapports)
. p. 88 :
CASTAING R. -
L'insuffisance respiratoire aiguë sur poumons sains : mention de "lésions caractéristiques du fond d'oeil" chez tous les malades (sans aucun autre détail).

CASTAING R. et coll. -
L'encéphalopathie respiratoire.
J. Méd. Bordeaux, 143, 6, 817, juin 1966.

p. 818 : Les signes oculaires, retrouvés de façon à peu près constante.
renvoi à :
Thèse de G. Katz, n° 84, Bordeaux, 1964 : L'encéphalopathie aiguë des insuffisants respiratoires chroniques.

CHANG NORA M.D., CONRAD L., GILES M.D. and ROBERT H. GREGG -
Optic neuritis and chloramphenicol.
Diseases of children.
Vol. 112, n° 1, juil. 1966.

CHANG N., GILES C.L., GREGG R.H. -
Optic neuritis and chloramphenicol.
Amer. J. Dis. Child., 112, 1, 46-48, 1966.
Analyse in Exc. med. Opht., 21, 5, 196, 1967.

COCKE J.G. Jr -
Chloramphenicol optic neuritis. Apparent protective effects of very high daily doses of pyridoxine and cyanocobalamin.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 114, (4), 424-426.

COCKE J.C. Jr, CAPTAIN M.C., RICHARD E., BROWN CAPTAIN, USAF and LEO GEPPERT, COLONEL MC USA -
Optic neuritis with prolonged use of chloramphenicol.
The journal of pediatries, n° 1, vol. 68, 27-31, 1966.

COLE J.G., COLE H.G. and JANOFF L.A.
A toxic ocular manifestation of chloramphenicol therapy.
Amer. J. Opht., 44, 18-20, 1957.

DEMANGE B., AUG M. Cl. et coll. -
Les manifestations ophtalmologiques de l'insuffisance respiratoire chronique (16 références).
Bull. Physio-Pathol. Respir., 3, 2 - 161-177, avril-juin 1967.

DENNING C.B., BRUCE G.M. -
Further observations on the eye findings in cystic fibrosis.
Abst. nº 127, p. 90, Soc. Pediatric Research 30th ann. Meet., Swampscott, Mass. May 3-4, 1960.

DENNING C.R., BRUCE G.M. and SPALTER H.F. -
Optic neuritis in chloramphenicol treated patients with cystic fibrosis.
J. Pediat., 63, 878, 1963 (abst.)

FELLOUSE J.C. -
La névrite optique au chloramphénicol.
Thèse Méd. Paris, 1967.
Ext. dans Presse Méd., 1967, 75, (46), 2306.

GEWIN H.M. and FRIOU G.J. -
Manifestations of vitamin deficiency during aeromycin and chloramphenicol therapy of endocarditis due to staphylococcus aureus.
Yale, J. Biol. Med., 23, 332-338, 1951.

GRAN M. and BRUCE G.M. -
The eye and cystic fibrosis of the pancreas.

HARRINGTON D.O. -
Le champ visuel. 12 : amblyopies toxiques.
The visual fileds. 12 : amblyopias.
The C.V. Mosby Co., II, 210-223, 1964.

L'HIRONDEL J.L., VENEZIA, DAVIDON, FELLOUSE.
Journal de Médecine de Caen, 1, nº 2, 1966.

L'HIRONDEL J.L. et al. -
Une complication rare du chloramphénicol : la névrite optique.
J. Méd. Caen, 1966, 1 (2), 127-136.

HUANG N.N., PROMADHATTAVEDI A. et SPOUL A. -
Chloramphenicol in visual disturbances.
The journal of pediatries, janvier 1966, vol. 68, 32-43.

JOY R.J.T., SCALETTAR R. and SODEE D.B. -
Optic and peripheral neuritis : probable effect of prolonged chloramphenicol therapy.
JAMA 173, 1731-1734, 1960.

KEITH C.G., HALLER J., YOUNG W.F. -
Side effects to antibiotics in cystic fibrosis - I. Ocular changes in relation to antibiotics administration and to severity of pulmonary involvement.
Analyse in Amer. J. Opht., 65, 2, 289, 1968.

KEITH C.G. -
Optic atrophy induced by chloramphenicol.
Brit. J. Opht., 48, 567-570, 1964.

LABRAM C. et coll. -
L'encéphalopathie respiratoire. Hypertension intracrânienne avec oedème papillaire et hémorragies rétiniennes au cours d'une insuffisance respiratoire chronique meconnue (40 références).
Presse Méd., 74, 48, 2465, 12 nov. 1966.

LAMBA P.A., SOOD N.N., MOORTHY S.S. -
Rétinopathy due to chloramphenicol.
Scot. Med. J., 1968, 13, (5), 166-169.

LASKY M.A., PINCUS M.N. and KATLAN N.R.
Bilateral optic neuritis following chloramphenicol therapy.
JAMA 151, 1403-1404, 1953.

LIETMAN P.S., SANT'AGNESE P.A., WONG W. -
Optic neuritis in cystic fibrosis of the pancreas.
J. Amer. Med. Ass., 189, 12, 924-927, 1964.

LLOYD A.V.C. -
Chloramphenicol for long term therapy of cystic fibrosis.
JAMA 1963, 184, 1001-1006.

NAKAGAWA T. -
Deux cas de névrite rétrobulbaire aiguë pendant l'administration de chloramphénicol.
(Two cases of retrobulbar neuritis during the administration of chloramphenicol.
En japonais. Jap. J. Clin. Opht., Tokyo, 19, 1, 59-63, 1965.

ODINET J. -
Névrite optique et chloramphénicol.
Guide Prat., 1968, 93, fév., 80.

OFFRET -
La papille optique.

PIPPA E., STEIDL M.
Névrites optiques après traitement au chloramphénicol.
Union Med. Canad., 1965, 94, 8, 1061-1062.

PITT B. et coll. -
Respiratory failure with focal neurological signs (19 réf.)
Arch. Intern. Med., 115, 6, 714, juin 1965.

L'oedème papillaire et des signes neurologiques généralisés sont fréquemment observés chez la malade avec défaillance respiratoire ; suivent trois observations détaillées et commentées.

PREVATT A.L. and HUNT J.S. -
Chronic systemic meliodosis : review of literature and report of a case, with note on visual disturbance due to chloramphenicol.
Amer. J. Med., 23, 810-823, 1957.

SADOUL P. et coll. -
III - Tableau clinique de l'hypoxie et de l'hypercapnie. Signes cliniques de l'insuffisance respiratoire grave (74 réf.).
Entr. de Physio-Pathol. respir. (Fac. Méd. Nancy), 5ème série, 21-24 septembre 1962. Ed. Vigot Frères, Paris, p. 159, 2e trim. 1964.
in Poumon et Coeur XIX, 745, 1963.

STEIDL E.M. -
Névrite optique bilatérale causée par l'emploi thérapeutique prolongé de chloramphénicol.
Un. Med. Can., 94, 8, 1061-1062, 1965.

STEVENS P.M., AUSTEN K.F. and KNOWLES J.H. -
Pronostic significance of papilledema in course of respiratory insufficiency (19 réf.)
JAMA 183, 3, 161, 19 janvier 1963.

THOMAS C., CORDIER J., RENY A. et DENANGE B. -
L'oeil et l'insuffisance respiratoire chronique.

TOMASI A., TOSI G. et BARATTA P.F. -
Insuffisance respiratoire avec signes neurologiques focaux (37 réf.) en italien.
Minerva Med., 59, 9, 434-438, 31 janvier 1968.

WALKER G.F. -
Blindness during streptomycin and chloramphenicol therapy.
Brit. J. Ophtalm., 1961, 45, 555-559.

WALLENSTEIN L., SNYDER J. -
Neurotoxic reaction chloromycetin.
Ann. Intern. Med., 36, 1526-1528, 1952.

WILSON W. -
Toxic amblyopia due to chloramphenicol.
Scot. Med. J., 7, 90-95, 1962.

WONG V.G., COLLINS E. -
Atrophie optique dans la fibrose kystique du pancréas.
Optic atrophy in cystic fibrosis of the pancreas.
Amer. J. Ophtalm., 59, 5, 763-769, 1965.

-:-